

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 57

TRAVAIL DE L'INSTITUT D'HYDROLOGIE ET DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE COMPARÉE
du
SOUFRE COLLOÏDAL
et des
EAUX MINÉRALES SULFUREUSES

Soufre colloïdal et Eau de Challes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Thérèse GUIGONNET

Licenciée ès-Sciences

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

née à VIZILLE (Isère) le 5 Mai 1894.



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

Contribution à l'étude expérimentale et comparée
du Soufre colloïdal et des Eaux minérales sulfureuses
Soufre colloïdal et Eau de Challes

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1924-1925 N° 57

TRAVAIL DE L'INSTITUT D'HYDROLOGIE ET DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE COMPARÉE
du
SOUFRE COLLOÏDAL
et des
EAUX MINÉRALES SULFUREUSES
Soufre colloïdal et Eau de Challes

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 18 Décembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Thérèse GUIGNONNET

Licenciée ès-Sciences

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

née à VIZILLE (Isère) le 5 Mai 1894



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	WEIL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	MOREL.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	MOURIQUAND.
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hygiène et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Chirurgie expérimentale	X.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon)	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIÉRY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, président ; SAVY, assesseur ;

PIÉRY et FAVRE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE.

Il nous a encouragée à suivre notre vocation médicale. Son souvenir nous a toujours soutenue.

A MES PARENTS.

En reconnaissance de leur grande bonté et en témoignage de ma profonde affection.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous ouvrir son
Laboratoire et accepter la présiden-
ce de cette thèse. Nous lui en expri-
mons notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIÉRY
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qu'il nous permette de le remercier
ici bien respectueusement. Nous n'ou-
blierons pas qu'il nous a encouragé
à entreprendre ce travail sous sa di-
rection et s'y est toujours intéressé
avec une extrême bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR,
Médecin des Hôpitaux
Chargé de Cours à la Faculté de Médecine.
Chevalier de la Légion d'Honneur

En remerciement de l'accueil si
bienveillant qu'il nous a toujours ré-
servé. Il nous a été donné, durant le
cours de ces travaux, de bénéficier de
ses conseils et de son expérience et
nous en conservons un précieux sou-
venir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MILHAUD,
Chef du Laboratoire de thérapeutique à la Faculté de Médecine

Qui nous a proposé cette étude et
y a beaucoup contribué. Il nous a tou-
jours guidé et encouragé avec la plus
grande sollicitude et nous sommes
heureux de l'assurer de notre vive
gratitude.

A TOUS MES MAÎTRES.

A MON JURY DE THÈSE.

AVANT - PROPOS

Depuis un an, nous avons eu le privilège de travailler au laboratoire de thérapeutique et à l'Institut d'Hydrologie, et cette dernière année d'études aura été sans doute, pour nous, la plus riche en enseignements.

Au cours de nos modestes recherches, nous nous sommes rendu compte des difficultés qui s'attachent à la mise en œuvre de toute expérimentation.

Mais, bien plus encore, et surtout, pour avoir vu à l'œuvre quelques-uns de nos Maîtres, nous avons appris à connaître la valeur des résultats qu'ils nous apportent.

Même si cette année ne nous avait pas enseigné autre chose, nous ne la regretterions pas.

Mais elle a mis sous nos yeux, chaque jour, des exemples que nous ne pourrions oublier : persévérance dans la poursuite d'une idée, patience dans l'attente d'un résultat, précision et impartialité dans l'observation des faits. Elle a fait naître en nous, et nous en sommes heureuse, l'ardent désir d'acquérir quelques-unes de ces qualités, convaincue qu'elles sont indispensables, non seulement à l'expérimentateur, mais au médecin.

Aussi, est-ce pour nous un agréable devoir de remercier ceux à qui nous devons d'avoir pu commencer et poursuivre cette thèse.

Que M. le Professeur Pic, qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Nous tenons également à assurer de notre sincère gratitude M. le Professeur agrégé Piéry, MM. les Docteurs Bonnamour et Milhaud, qui nous ont encouragé à entreprendre ce travail.

Nous adressons aussi nos remerciements bien respectueux à M. le Professeur Cluzet, qui a bien voulu prêter son concours autorisé à quelques-unes de nos recherches.

Nous remercions enfin sincèrement M. le Docteur Koffmann et M. le Docteur Bernheim, à qui nous avons eu bien souvent recours.

Contribution à l'étude expérimentale et comparée
du Soufre colloïdal et des Eaux minérales sulfureuses
Soufre colloïdal et Eau de Challes

INTRODUCTION

Le soufre est un élément très répandu dans la nature. On le rencontre en quantité considérable dans l'écorce terrestre, et il fait également partie intégrante des matières albuminoïdes. Enfin, il s'offre à nous sous des formes variées dans les si nombreuses sources minérales sulfureuses ou sulfatées.

Aussi, n'est-il pas étonnant que l'on ait cherché de tout temps à utiliser cet élément en thérapeutique. Mais, bien qu'il ait été souvent et diversement employé comme médicament au cours des siècles, son action pharmacodynamique est restée jusqu'ici peu connue.

On est frappé, en effet, en parcourant les différents travaux, de constater combien les auteurs sont brefs, ou du moins peu précis, en ce qui concerne l'action physiologique de ce corps. Et c'est ainsi que VINCENT, dans sa très complète monographie sur les « médications sulfurées », où sont dépouillés tous les documents concernant l'action physiologique et thérapeu-

tique de cet élément, arrive à cette conclusion, que la question du soufre est loin d'être élucidée, et renferme un certain nombre d'hypothèses qui demandent à être soumises à un contrôle expérimental rigoureux.

Dans ces conditions, il nous a paru intéressant de faire de l'étude expérimentale du soufre le sujet de notre thèse.

Sur les conseils de M. le Professeur agrégé Piéry et de MM. les Docteurs Bonnamour et Milhaud, nous nous sommes proposé d'étudier comparativement quelques côtés de l'action physiologique et pharmacodynamique du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes. Cette étude paraît d'autant plus justifiée que ces deux produits représentent, à l'heure actuelle, les deux formes les plus rationnelles de la médication sulfurée. D'autre part, on est en droit d'espérer que l'expérimentation parallèle et comparée de deux corps où le soufre est en quantité abondante, mais sous des états chimiques probablement différents, pourra conduire à des notions intéressantes concernant l'action pharmacodynamique de l'élément *soufre*.

Ces recherches sont aussi, nous semble-t-il, susceptibles d'apporter, par leurs résultats, un fondement expérimental précis à l'emploi thérapeutique des eaux minérales sulfureuses, dont, par ailleurs, les observations séculaires de la clinique thermale ont bien montré les heureux effets dans les domaines les plus variés de la pathologie.

Après avoir rappelé rapidement les principales notions relatées dans les travaux antérieurs, tant en ce qui concerne l'action pharmacodynamique du sou-

fre en nature, du soufre colloïdal, que des eaux minérales sulfureuses, nous aborderons l'exposé de nos recherches personnelles.

C'est ainsi qu'après avoir précisé très exactement les conditions dans lesquelles nous avons expérimenté, nous envisagerons successivement : la toxicité du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes, leur action physiologique à doses toxiques et non toxiques, leur action sur le sang et enfin les lésions anatomiques qu'ils déterminent.

Dans la dernière partie de notre travail, nous essaierons de dégager quelques hypothèses concernant le mode d'action du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes, telles que les résultats de nos expériences nous permettent de les concevoir.

Historique

A) Soufre.

Le soufre paraît avoir été connu dès la plus haute antiquité : ne trouvons-nous point narré, dans la *Genèse*, la destruction de Sodome et Gomorrhe, par une pluie de soufre ?

D'après l'*Odyssée*, dix siècles avant notre ère, on employait déjà ce corps pour assainir les lieux supposés insalubres.

A côté ou à cause de ce pouvoir purificateur, les Grecs attribuaient à cette substance un caractère sacré, comme l'indique le qualificatif de *divin* qu'ils lui avaient donné : dans l'*Illiade*, Homère nous décrit Achille purifiant sa coupe avec du soufre, avant de faire ses libations à Jupiter, pour se rendre le dieu favorable.

Aristote savait que le soufre détruit les insectes.

C'est à DIOSCORIDE, en Grèce, et à PLINE, chez les Latins, qu'il faut arriver pour trouver des applications médicales précises du soufre.

Le premier l'ordonne comme eupniéque, chez les catarrheux ; le second, chez les sujets qui ont l'haleine courte et fétide, et tous deux le recommandent contre les maladies de la peau et chez les *podagres*.

Il nous est rapporté également que GALIEN envoyait les phtisiques respirer, au voisinage des Solfatares italiens, une atmosphère chargée de vapeurs sulfureuses.

C'est l'empirisme qui, chez ces primitifs de la Médecine, guidaient les indications thérapeutiques du soufre, et il n'en fut pas autrement jusqu'au siècle dernier. Jusque-là, les Modernes n'avaient fait que confirmer les observations des Anciens.

Depuis Galien, les médecins ont cherché à employer le soufre dans la phtisie.

A la suite de Pline et de Dioscoride, on l'a prescrit dans le catarrhe bronchique, dans les maladies de la peau et dans certaines maladies constitutionnelles : la goutte et le rhumatisme.

Il faut arriver au XIX^e siècle pour voir apparaître des recherches tendant à éclairer la pharmacodynamie du soufre.

Ces recherches semblent comencer avec BENK, qui étudie, en 1813, l'action générale du soufre sur l'organisme.

Cet auteur constate que le soufre administré aux mammifères (chien, chat) à dose progressive, donne lieu à de la perte d'appétit, de la soif, de la diarrhée. La chaleur du corps s'élève, dit-il, la respiration devient difficile, le pouls s'accélère, les muscles sont pris de tremblements spasmodiques, puis la température baisse, l'animal est frappé de convulsions ou de prostration et il meurt.

HERTWIG, en 1822, observe que l'haleine prend une odeur d'acide sulfhydrique après ingestion de soufre.

Cette constatation avait été faite également par un auteur français, BARBIER, qui avait remarqué que, dans le cas d'absorption de soufre en nature, les humeurs, la sueur, l'urine, le lait et l'air expiré dégagent une odeur d'H²S.

Puis se font jour de nombreux travaux expérimentaux se proposant d'étudier l'absorption et l'élimination du soufre.

LAVERAN et MILLON, en 1844, admettent que le soufre n'est pas absorbé par l'intestin, car ils n'ont pas pu observer l'augmentation de l'acide sulfurique dans l'urine après ingestion de soufre.

Au contraire, GRIFFITH et BENGE JONES apportent des résultats positifs sur cette même question.

A. KRAUSE, en 1853, admet l'absorption du soufre sous une forme quelconque dans l'intestin, puisqu'il en retrouve une partie dans l'urine, soit sous forme d'acide sulfurique, soit sous forme d'hyposulfite de soude.

Il montre qu'après absorption de lait de soufre il s'élimine par l'urine 46 % du soufre absorbé, 15 % seulement dans le cas de la fleur de soufre.

BÖCKER a étudié en 1849, des actions différentes du soufre en nature sur l'organisme. Il remarque également l'augmentation du soufre urinaire. Puis il observe l'élimination du gaz carbonique qu'il voit augmenter après absorption de faibles doses de soufre, diminuer avec de fortes doses.

Il constate aussi un ralentissement du pouls et des altérations globulaires.

Enfin REGENSBURGER en 1876, montre que le soufre en nature, qui est en grande partie rejeté par les selles, est en partie aussi absorbé. Il constate l'augmentation de l'acide sulfurique dans l'urine des chiens traités par ce soufre. L'auteur admet dès cette époque la transformation du soufre en hydrogène sulfuré dans l'intestin, sous l'influence des matières albuminoïdes en décomposition.

Malgré tout, l'étude physiologique du *soufre en nature*, comme son emploi thérapeutique, se heurtent à des difficultés insurmontables qui tiennent à son *insolubilité*.

Les travaux que nous venons de citer mettent bien en lumière la réalité de l'absorption de ce soufre, mais combien est faible cette absorption, en comparaison des doses employées, soit dans un but expérimental, soit même dans un but thérapeutique : OLMSED ne rapporte-t-il pas le cas d'un sujet qui prit 6 livres de soufre en peu de temps ?

Aussi n'est-il pas étonnant de voir apparaître, au moment même où l'on commençait à parler des *colloïdes*, une série de tentatives ayant pour but d'obtenir du soufre à un état de plus grande dispersion, et par tant plus absorbable.

HEFFTER, en 1904, utilise du soufre précipité dans du sérum physiologique. Il a pu obtenir ainsi une absorption plus considérable, et surtout employer une voie d'introduction autre que la voie gastrique. Il a pratiqué chez le chien des injections intraveineuses de cette solution de soufre, et il a obtenu des accidents

d'ordre *respiratoire* et nerveux, ainsi que des lésions emboliques au niveau des poumons.

Cet auteur a pu mettre aussi en évidence la présence de l'hydrogène sulfuré dans l'air expiré, et il a apporté, à propos de la transformation du soufre en hydrogène sulfuré des constatations sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir.

DELAHAYE et PIOT ont obtenu, en 1907, une solution huileuse de soufre qu'ils introduisent dans l'organisme par la voie sous-cutanée.

BORY employait au même moment un mélange colloïdal très instable, en suspension dans de la glycérine, et qui restait inoffensif en injection intraveineuse chez le lapin.

FLEIG semble avoir expérimenté, en 1908, avec du soufre, dont la nature colloïdale a été très discutée, et qui est en tous cas d'une durée éphémère. Il n'a obtenu aucun accident à la suite d'injections dans les veines du lapin.

C'est à ce moment que nous voyons aboutir les nombreuses recherches chimiques, entreprises dès l'apparition des colloïdes, en vue d'obtenir le soufre sous cette forme.

En 1888, DEBUS avait reconnu la nature colloïdale du soufre qui prend naissance dans la réaction de l'hydrogène sulfuré sur l'acide sulfureux (Réaction de Wackenroder, 1846).

D'autre part, en 1891, ENGEL, en traitant de l'hypo-sulfite de soufre par de l'acide chlorhydrique, avait obtenu un soufre colloïdal, mais très instable.

Remplaçant dans cette réaction l'acide chlorhydrique par de l'acide sulfurique, RAFFO obtient, en 1908, un soufre vraiment colloïdal.

C'est avec ce produit que SABBATANI fit, la même année, des recherches qui paraissent bien être les premières de ce genre, sur l'action pharmacodynamique du soufre colloïdal. Il en a étudié la toxicité par voie veineuse et par voie gastrique, il a décrit l'ensemble des accidents observés au cours de l'intoxication aiguë, et a cherché à éclairer la question du mécanisme de l'empoisonnement par le soufre.

Nous croyons préférable de ne pas faire ici l'étude plus détaillée des recherches de Sabbatani. Nous nous proposons de citer, à propos de chaque chapitre, les expériences de cet auteur qui s'y rapportent, et de comparer, s'il y a lieu, ses résultats aux nôtres.

En 1911, les Professeurs A. ROBIN et L.-C. MAILLARD ont apporté également une importante contribution à l'étude pharmacodynamique du soufre colloïdal, surtout en ce qui concerne son absorption et son rôle trophique, laissant un peu de côté son action physiologique générale.

G. DUHAMEL, L. LÉPINAY et E. LÉPINAY ont expérimenté, en 1912, avec un soufre colloïdal, qui paraît peu actif ; ils n'ont pas pratiqué l'intoxication aiguë, mais ils ont cherché à obtenir une intoxication chronique par injections intraveineuses répétées de soufre colloïdal sous forme de collothiol. Ils ont vu survenir de l'amaigrissement et une paralysie du train postérieur ; ils n'ont constaté pendant le traitement aucune altération des globules rouges.

A l'autopsie de l'animal ayant succombé à l'intoxication, ces auteurs signalent une légère congestion au niveau des poumons, un état congestif du foie, et du côté du rein, des hémorragies glomérulaires.

Enfin, G. DUHAMEL a publié, en 1919, les résultats de ses recherches qui portent surtout sur la détermination de la toxicité du soufre colloïdal.

B. — *Eaux sulfureuses.*

A en croire les vestiges de constructions découverts dans la plupart de nos stations hydrominérales, à s'en rapporter aux historiographes de ces stations les plus anciennes, il semble que la connaissance et l'utilisation des eaux minérales se confondent avec les débuts mêmes de la civilisation.

Les eaux sulfureuses, en particulier, n'avaient pas manqué d'être appréciées des anciens. Les thermes antiques mis à découvert dans diverses stations sulfureuses, — à Uriage, à Cauterets, — nous en sont des preuves.

Mais, à part les attestations fournies par les ruines, les documents sont peu nombreux en ce qui concerne l'emploi des eaux sulfureuses jusque vers le ^{xiv}^e siècle : nous savons seulement qu'on se baignait à Cauterets en 945, et on rapporte aux Sarrasins la fondation, à Uriage, d'une maladrerie où l'on utilisait les eaux minérales.

Le premier travail sur l'emploi médical des eaux sulfureuses et des eaux minérales en général, semble

être celui de Thura de Castello, médecin de Bologne, qui étudia les propriétés et l'emploi des eaux de *Porretta*, analogues aux eaux sulfureuses d'Uriage.

En France, nous retrouvons peu de traces de l'usage des eaux minérales jusqu'au début des temps modernes : il semble que l'alchimie, les elixirs et les quintessences avaient fait oublier les remèdes préparés par la nature.

Au xvr^e siècle, les eaux sulfureuses reprennent rang en thérapeutique. Les soldats béarnais, blessés à Pavie, sont conduits à Barèges pour y soigner leurs plaies ; Cauterets recevait la visite de Rabelais, de Bernard Pallissy et de Marguerite d'Angoulême. Henri IV fréquenta les Eaux-Bonnes. J.-B. de Cabias, au xvii^e, dans les *Merveilles des bains d'Aix en Savoie*, conseille à ceux qui sont atteints de maladies chroniques de les visiter.

En 1746, PASCAL BORIE consacre sa thèse et un *Mémoire* aux eaux sulfureuses de Cauterets et, en particulier, à leur emploi dans la phtisie.

Ensuite viennent les recherches des BORDEU, puis de GUÉNEAU DE MUSSY et de PIDOUX, qui attirèrent l'attention du corps médical sur les *vertus des eaux pyrénéennes*, spécialement dans les affections des voies respiratoires. C'est ainsi que les observations de la clinique thermale ont permis, au cours des siècles, de préciser les indications thérapeutiques des eaux sulfureuses, mais leur action physiologique est restée peu étudiée.

On admet depuis des expériences déjà anciennes, l'absorption directe de l'hydrogène sulfuré à travers

la peau au cours de la balnéation (Chaussier, Lebkühner, Nepten, Nadøen, Orfila).

REVILLET, au laboratoire du Professeur S. Arloing, à Lyon, a fait respirer à des chiens un air dont la teneur en H^2S était la même que dans les salles d'inhalations d'Allevard. Il a vu apparaître chez les animaux traités une respiration plus lente et un ralentissement des battements du cœur.

BERGEON (de Lyon) a signalé que l'eau de Cauterets administrée en lavements, donne naissance à un dégagement de H^2S par la bouche.

Les expériences de LE JUGE DE SEGRAIS et HANRIOT à Luchon ont montré l'absorption importante de H^2S au cours du humage (50 %), celles de M. Labbé, son action sur l'activité de réduction de l'hémoglobine.

De nombreux auteurs : Bertier à Amélie-les-Bains, Simon et Amenille à Uriage, Dufrenoy et Molinéry à Barèges, ont démontré, *in vitro*, l'action bactéricide des eaux sulfureuses sur différents microbes, en particulier sur le bacille de Koch, le colibacille et le staphylocoque.

Enfin, ces dernières années, on a cherché à mettre en évidence l'action antianaphylactique des sources sulfureuses; c'est ce qu'ont montré les recherches de F. ARLOING, LANGERON, MILHAUD et RICARD avec les eaux de Luchon (source du Pré n° 1).

De cette revue à travers les travaux concernant le soufre et les eaux sulfureuses, il ressort que, si les données acquises sont encore assez peu nom-

breuses, c'est que les recherches expérimentales ont été également rares.

A l'heure actuelle, la question du soufre semble revenir à l'ordre du jour. Nous souhaitons, avec M. VINCENT, qu'elle suscite des discussions et des recherches nouvelles, dans l'espoir que la médication sulfurée sortira ainsi peu à peu de l'empirisme qui en a dicté l'emploi pendant si longtemps.

CHAPITRE PREMIER

Matériel et conditions de nos expériences

§ 1. — Produits employés

1° SOUFRE COLLOIDAL. — PRÉPARATION ET CARACTÈRES

a) *Préparation*

PRINCIPE GÉNÉRAL. — Les solutions colloïdales de soufre prennent naissance dans la décomposition au sein de l'eau d'acides bibasiques dérivés du soufre, mais contenant des atomes de soufre surnuméraires, ce qui les rend instables.

Le soufre ainsi obtenu donne tout d'abord à la solution une apparence laiteuse jaune verdâtre. Mais, au bout de quelques instants, il s'agglomère en flocons et donne du soufre précipité. La difficulté était d'isoler cette forme fugitive de soufre et d'en prolonger la durée.

Deux réactions, appliquant ce principe, mettent en liberté du soufre colloïdal.

a) La première est la réaction d'un acide sur une solution d'hyposulfite de soude.

L'hyposulfite se transforme en acide hyposulfureux ($\text{S}^{\circ}\text{O}^3\text{H}^2$), qui subit une décomposition progressive en eau, acide sulfureux et *soufre*.

C'est ainsi que ENGEL, en 1891, en employant l'acide chlorhydrique, a pu mettre en liberté du soufre « a un état peu avancé de condensation », qu'il pouvait isoler du liquide générateur sous forme d'une solution jaune, mais qui ne tardait pas à se précipiter en donnant le soufre mou des hyposulfites.

LOBRY DE BRUYN, en 1900, utilisant la même réaction, effectuée au sein d'un milieu très chargé de gélatine, a pu obtenir une solution de soufre qui dure environ un quart d'heure.

FLEIG emploie, quelques années plus tard, le même procédé et obtient « des émulsions plus ou moins riches en soufre colloïdal, mais probablement aussi d'une durée éphémère.

Enfin, à ce moment, RAFFO faisant agir sur l'hyposulfite de soude, et à très basse température, non plus l'acide chlorhydrique, mais l'acide sulfurique, a obtenu une véritable solution de soufre colloïdal, stable, avec laquelle Salbatani a effectué ses recherches.

b) La deuxième méthode de préparation du soufre colloïdal est dérivée de la réaction de WACKENRODER (1846). Cet auteur faisant agir de l'hydrogène sulfuré sur l'acide sulfureux au sein de l'eau, avait observé, à côté de la formation d'acide pentathionique ($\text{S}^{\circ}\text{O}^5\text{H}^2$),

la mise en liberté d'une certaine quantité de soufre donnant au liquide l'apparence d'un lait jaune.

DEBUS, étudiant cette réaction en 1888, a montré qu'elle donne, non seulement de l'acide pentathionique, mais d'autres acides et du soufre. Il a reconnu la solubilité dans l'eau et l'état colloïdal de ce soufre et l'a nommé *soufre D* (Δ).

Mais ce soufre de Debus se montrait encore assez instable ; il ne pouvait pas faire l'objet d'une étude physiologique.

En 1906, le Professeur MAILLARD, en reprenant la réaction de Wackenroder, et en protégeant le soufre colloïdal formé contre l'action coagulante de diverses substances étrangères, a pu obtenir du soufre colloïdal stable, rigoureusement titré, à l'état de solution pure, et susceptible d'une longue conservation.

PROCÉDÉ DE M. L.-C. MAILLARD (exposé in *Journal de Phys. et Path. gén.* 1911). — Ce procédé de préparation du soufre colloïdal consiste à faire agir le gaz sulfhydrique H^2S sur une solution aqueuse d'acide sulfureux. En même temps que le liquide se charge d'acides pentathioniques, on voit se former des flocons de soufre qui, temporairement insolubilisés par l'acidité de l'eau mère, mais non coagulés, se déposent abondamment.

Ce dépôt est séparé de l'eau mère, puis redissous dans l'eau distillée. Par dialyse le liquide obtenu est débarrassé des acides qui le souillent encore, et l'on obtient ainsi une solution de soufre colloïdal rigoureusement neutre.

b) *Caractères généraux du soufre colloïdal*

Le soufre colloïdal est caractérisé par un ensemble de propriétés physiques et chimiques constantes qui permettent de le reconnaître très exactement. Nous venons de voir les difficultés de technique que présente la préparation de ce produit et l'instabilité de beaucoup des solutions obtenues. D'autre part nous savons, par les recherches actuelles sur les colloïdes, que ces substances sont sujettes à un vieillissement qui aboutit à la disparition de l'état colloïdal. Aussi est-il important de posséder un certain nombre de *tests* qui permettront, au moment voulu, de contrôler la nature colloïdale du soufre employé et son bon état de conservation.

1° Tout d'abord il n'existe pas de soufre colloïdal à l'état *sec*, car si le soufre colloïdal peut subir des floculations réversibles tant qu'il reste au sein de l'eau, il devient irréversible dès qu'on l'en prive.

2° La solution de soufre colloïdal est un liquide jaune, à fluorescence verdâtre, alors que le soufre coagulé donne une teinte blanc sale au liquide.

3° Par transmission, la solution montre une couleur brun rouge ou brun jaune caractéristique. Une suspension de soufre coagulé prend, au contraire, une teinte bleuâtre.

4° La solution colloïdale de soufre peut être soumise impunément à l'ébullition prolongée, qui augmente seulement sa transparence. Au contre, le soufre

coagulé flocule rapidement sous l'influence de la chaleur.

5° L'addition d'alcool, d'alcool éther, d'acétone, qui provoquent la flocuation du soufre coagulé, n'altèrent pas une solution de soufre colloïdal.

6° Au contraire, si à cette même solution, on ajoute divers *électrolytes*, on assiste à un phénomène de coagulation. On voit se former immédiatement un nuage blanc, puis un dépôt crayeux, légèrement grisâtre. Le liquide contenant des flocons prend d'abord une teinte bleue, puis n'est plus que de l'eau claire, lorsque les flocons se sont déposés au fond du vase.

Si on ajoute à la solution colloïdale, en même temps que l'électrolyte, des matières organiques (de la gélatine par exemple), la coagulation est ralentie, *mais non empêchée*. Les matières organiques sont donc impuissantes à « jouer le rôle de colloïdes protecteurs », et l'on comprend aisément que les modes de préparation qui les utilisent ne puissent donner qu'une solution colloïdale instable.

Le soufre colloïdal que nous avons employé nous a été fourni par la Pharmacie Centrale, qui le prépare rigoureusement suivant la méthode du Professeur Maillard, c'est-à-dire par action de H^2S sur une solution aqueuse d'acide sulfureux.

C'est un liquide de coloration jaune opâque, ne dégageant aucune odeur, et renfermant 0,20 centigr. de soufre pour 15 cmc., en suspension dans une solution concentrée de glucose (50 p. 100).

L'examen ultramicroscopique que nous avons pratiqué sur divers échantillons, avec le concours de M. le Docteur Chevalier, dans le laboratoire de M. le Professeur Cluzet, nous a montré qu'il s'agissait d'une suspension colloïdale à grains petits, très nombreux et serrés, animés de mouvements browniens caractéristiques, et ne présentant que de très rares îlots floculés.

A plusieurs reprises, les tests cités précédemment nous ont permis de contrôler la nature colloïdale et la bonne conservation de ce produit.

L'aspect de la solution n'est pas modifié par l'addition d'alcool ou d'éther, pas plus que par l'action de la chaleur ou d'un acide (acide chlorhydrique).

Nous avons également fait agir divers électrolytes, et nous avons pu observer que, en présence du chlorure de calcium — en solution soit à 10 %, soit 10 0/00 — il se produit une floculation instantanée.

Nous avons pu constater également en partant de notre échantillon, le retard apporté par les matières organiques, en particulier la gélatine, au phénomène de la floculation.

2° L'EAU MINÉRALE SULFUREUSE à laquelle nous avons eu recours, nous a été fournie par la station thermale de *Challes* (Savoie).

C'est une eau sulfurée sodique forte, et son importante teneur en soufre la place en tête de toutes les eaux sulfureuses connues. Elle réunit, en effet, 0 gr. 53 d'éléments sulfurés. Ceux-ci forment un mélange complexe de monosulfures, de polysulfures, d'hypo-

sulfites, tous à base de sodium et d'hydrogène sulfuré à l'état libre. A part cela, elle est très peu minéralisée (0,25 à 0,35 0/00).

L'eau de Challes est *froide* (10°) et par cela même moins altérable. Elle se présente comme un liquide légèrement jaune, limpide, à odeur d'H₂S très prononcée. Elle était prélevée directement au griffon dans des bouteilles stérilisées et hermétiquement bouchées. Elle nous est toujours parvenue dans un état apparent de parfaite conservation. Nous l'avons injectée en moyenne 48 heures après le prélèvement, en évitant le plus possible le contact de l'air avant l'emploi.

2. — Nos conditions d'expérimentation

Nous avons expérimenté principalement sur le lapin auquel nous faisons des injections dans la veine marginale de l'oreille.

Nous avons choisi la voie intraveineuse, non pas que nous ayons eu en vue son emploi en thérapeutique, mais parce qu'elle nous est apparue comme la voie d'introduction la plus facile et la voie d'absorption la plus rapide.

La plupart de nos expériences ont été faites avec prise de la pression carotidienne. Nous avons employé à cet effet le manomètre à mercure de Morat.

Pour les quelques tracés respiratoires que nous avons pris, nous nous sommes servi du cardiographe

de Marey. Nous obtenions ainsi un tracé cardio-respiratoire qui nous a paru suffisant pour constater uniquement les variations d'amplitude de la respiration.

Le dégagement d'Hydrogène sulfuré était mis en évidence par du papier imprégné d'acétate de plomb, que nous maintenions devant la bouche et les narines de l'animal. Nous le mettions en place dès le début de l'expérience et nous surveillions avec soin l'apparition du brunissement caractéristique.

Nous avons pratiqué deux sortes d'expériences :

I. Les unes, ayant pour but d'observer l'action physiologique, comprenaient :

— des injections de doses mortelles, afin d'étudier les accidents toxiques,

— des injections de doses non mortelles, pour en déterminer les effets.

Pour donner plus de certitude à nos résultats et pour en préciser le plus possible les détails, nous avons répété nos expériences un grand nombre de fois. Les injections de doses mortelles ont porté sur une vingtaine de lapins environ.

II. Nous avons soumis également quatre lapins à une intoxication chronique consistant en injections intraveineuses de doses non toxiques, faites en moyenne tous les deux jours. Deux animaux étaient traités au soufre colloïdal, deux autres à l'eau de Challes. Nous avons observé et pesé ces animaux pendant le traitement, et nous les avons sacrifiés au bout d'un mois, dans le but de rechercher s'il existait des lésions

anatomiques. L'autopsie étant pratiquée immédiatement après la mort, nous avons observé d'abord l'état des organes, puis nous en avons prélevé des fragments, dont M. le Docteur Bernheim a bien voulu nous faire l'examen histologique. Nous avons pris chaque fois des parcelles de poumon, de foie, de rein, et de capsule surrénale.

CHAPITRE II

Toxicité comparée du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes

Nous nous sommes proposé d'étudier uniquement la toxicité du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes *en injections intraveineuses*, chez le lapin.

Sabbatani, dans son travail de 1908, avait fixé, pour le soufre colloïdal qu'il avait employé, la dose minima mortelle à 0,0066 millig. par kilogramme, mais il avait déjà signalé la grande influence qu'exerce la vitesse d'injection sur la toxicité de la dose injectée.

Aussi avons-nous expérimenté avec des vitesses d'injection sensiblement voisines, oscillant de 1 minute à 1 minute 20 secondes.

Cette recherche de la toxicité est basée sur de nombreuses expériences, dont une partie est relatée au tableau 1 ; quelques-unes ont été faites avec des doses très rapprochées et à des vitesses d'injections voisines.

Pour le soufre colloïdal que nous avons employé, la dose mortelle est supérieure à 0,009 millig. par kilog pour une vitesse d'injection d'environ 1 minute 10 secondes : l'expérience 7 (tab. 1) a été suivie de la mort du lapin avec une dose de 0,0096 injectée en une minute, alors que dans l'expérience 8 l'animal a survécu après une injection de 0,009 milligr. poussée en 1 minute 7 secondes.

La dose de 0,010 milligr. a été mortelle dans nos expériences jusqu'à une vitesse d'injection de 2 minutes. Elle ne l'est plus, injectée en 3 minutes.

Par contre, les doses plus faibles telles que 0,006 milligr., inoffensives à la vitesse d'injection moyenne, restent encore inoffensives quand elles sont poussées rapidement : c'est ce qui prouve l'observation 20 dans laquelle la dose de 0,0065 a été injectée en 15 secondes sans provoquer la mort.

Sans nier l'influence considérable du facteur vitesse sur la toxicité des injections de soufre colloïdal, nos expériences montrent assez nettement le rôle important de la quantité de soufre introduite dans la circulation ; certaines doses sont toxiques, même à vitesse lente (2 minutes), et d'autres inoffensives, malgré une injection brusquée. Ces résultats permettent également de constater l'existence d'une marge assez grande dans laquelle peut osciller la vitesse d'injection sans changer l'effet obtenu.

En ce qui concerne l'eau de Challes, nous ne nous sommes pas préoccupés d'en fixer exactement la dose mortelle, car dans ce cas, nos expériences

TABLEAU I. — *Toxicité : Soufre Colloïdal*

Observations	Poids	Dose par kilogr.	Vitesse d'injection	Résultats
5	2 k. 500	0,018 milligr.	1 minute 15 secondes	Mort
17	2 k. 550	0,012 milligr.	50 secondes	Mort
9	2 k. 700	0,011 milligr.	1 minute 25 secondes	Mort
11 { section des pneumogastriques	2 k. 700	0,010 milligr.	1 minute 10 secondes	Mort
29	2 k. 630	0,010 milligr.	3 minutes	Survie
7	2 k. 700	0,096 milligr.	1 minute	Mort
8	2 k. 250	0,009 milligr.	1 minute 7 secondes	Survie
20	2 k.	0,0065 milligr.	15 secondes	Survie

nous ont montré, beaucoup plus nettement encore que dans le cas du soufre colloïdal, le rôle important que joue la vitesse d'injection dans le déterminisme des accidents toxiques.

UNE MÊME DOSE D'EAU DE CHALLES PEUT ÊTRE MORTELLE OU À PEU PRÈS INOFFENSIVE SELON QU'ELLE EST INJECTÉE PLUS OU MOINS VITE.

A une vitesse d'injection rapide, de 20 à 30 secondes, la dose de 5 cmc. entraîne presque toujours la mort d'un lapin de 2.650 gr. environ (tab. II).

Cette même dose, injectée à des lapins de poids voisins (2.750, 2.650, 2.620, 2.280 fr.), s'est montrée, sinon absolument inoffensive, du moins compatible avec la survie des animaux pour une vitesse d'injection égale au moins à 40 secondes ; elle peut encore déterminer des accidents, mais ceux-ci sont d'autant plus atténués que l'injection a été faite plus lentement.

Il ne semble pas se produire d'*effets cumulatifs*, soit avec le soufre colloïdal, soit avec l'Eau de Challes, au cours d'injections successives à un même animal.

Dans une de nos expériences avec du soufre colloïdal, un lapin venant de recevoir deux injections successives, de 0,006 et 0,008 millig. par kilog., à 10 minutes d'intervalle, survit encore à une dose de 0,009 milligr. par kilog., très voisine de la dose toxique, faite 18 minutes après la seconde.

D'autre part, un lapin de 2.280 gr. injecté avec 5 cmc. d'Eau de Challes en 40 secondes, présente des accidents graves, mais survit. Quelques minutes après,

TABLEAU II. — *Toxicité : Eau de Challes*

Observations	Poids	Dose totale	Vitesse d'injection	Résultats
3	2 k. 650	5 cmc.	20 secondes	Mort
7	2 k. 650	5 cmc.	30 secondes	Mort
8	2 k. 280	5 cmc.	40 secondes	Survie
8	2 k. 280	5 cmc.	55 secondes	Survie
3	2 k. 650	5 cmc.	75 secondes	Survie

une deuxième injection de 2 cmc. 5 en 10 secondes ne produit aucune manifestation toxique.

Dix minutes après, on fait une troisième injection de 5 cmc. en 55 secondes; il se produit des phénomènes toxiques nets, mais moins marqués que lors de la première injection, et l'animal survit.

On ne constate pas non plus d'*accoutumance* au cours d'injections répétées de soufre colloïdal ou d'Eau de Challes. Nous avons vu en effet nos animaux traités chroniquement, réagir aux injections de la même façon au cours du traitement qu'au début.

CHAPITRE III

Action physiologique comparée du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes en injections intraveineuses

§ 1. — Action physiologique générale

Nous étudierons successivement les résultats obtenus avec des doses toxiques et avec des doses non toxiques.

a) *Doses toxiques.*

1° *Soufre.* — L'introduction d'une dose toxique de soufre colloïdal par voie veineuse chez le lapin provoque l'apparition de tout un ensemble de phénomènes, observés et décrits pour la première fois par Sabatani. Nos expériences nous permettent de confirmer les constatations faites par cet auteur et d'en préciser quelques détails.

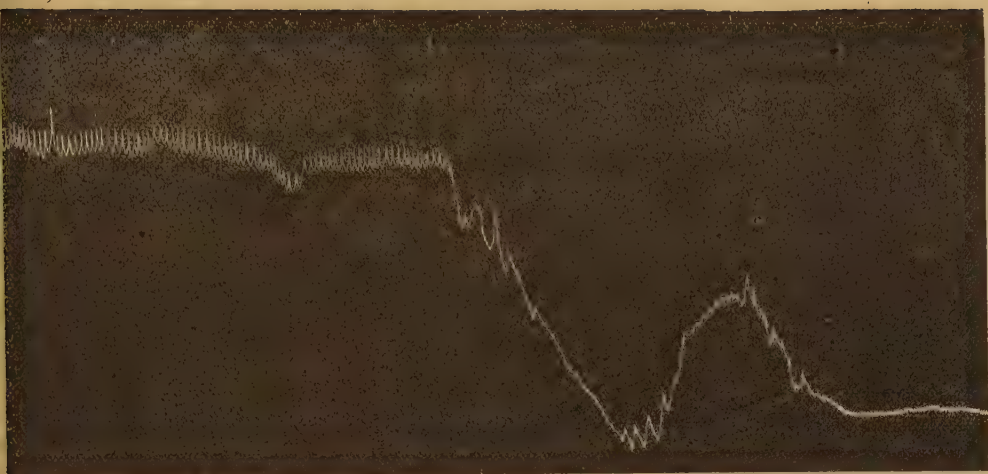
Avec une dose de soufre colloïdal au moins égale à 0,010 milligr. par kilog, injectée en une minute, on voit apparaître, après un temps de latence variable, une élévation légère et transitoire de la pression artérielle en même temps que l'animal présente quelques mouvements convulsifs prémonitoires des accidents.

A ce moment, la *respiration* devient ample, saccadée et bruyante et, brusquement, la *pression* subit une baisse énorme. En même temps, apparaissent des *convulsions* généralisées d'abord cloniques, qui font place rapidement à des convulsions toniques : l'animal est raidi, en proie à des contractures tétaniques.

A ce moment, la chute de pression est effectuée et on constate la suspension des mouvements respiratoires. Quelques inspirations espacées surviennent parfois encore, quelquefois apparaît une ébauche de relèvement de la tension ; puis les sphincters se relâchent et la respiration s'arrête définitivement, alors que *le cœur continue à battre*. Cette persistance des battements du cœur s'accompagne d'un ralentissement du rythme cardiaque. Elle dure en moyenne 4 minutes. Nous l'avons vu atteindre 10 minutes dans une de nos expériences.

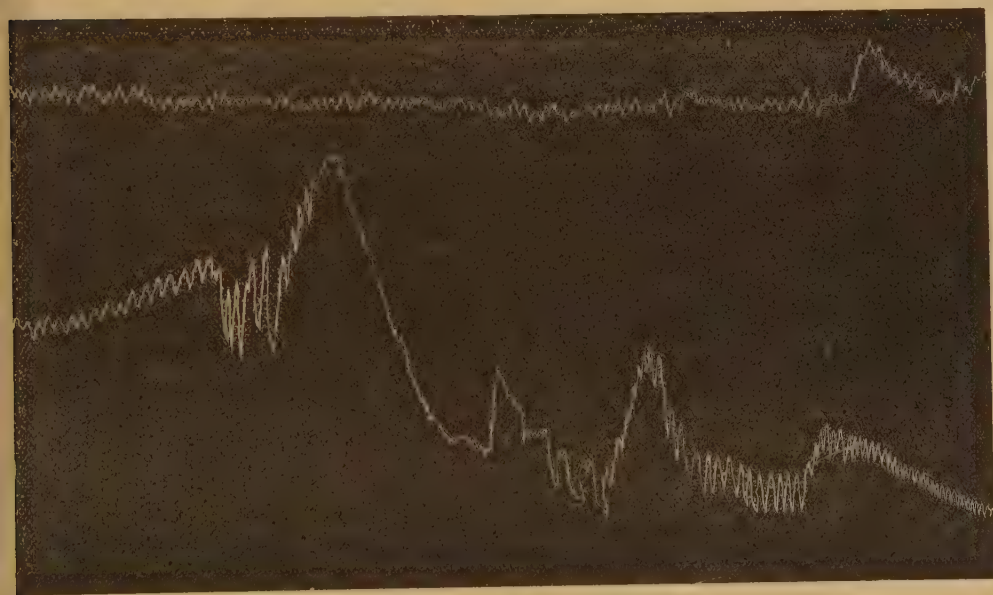
En même temps que se déroulent ces accidents, il se fait un important *dégagement d'hydrogène sulfuré* par les voies respiratoires.

Il s'écoule généralement entre la fin de l'injection et l'apparition des phénomènes toxiques un *temps de latence* plus ou moins long, pendant lequel il ne se produit rien (tab. III). L'animal est calme, le dégage-



Tracé 1.

Lapin 2500 gr. — Injection intraveineuse de soufre colloïdal (0,018 milligr. par kg.)
Tracé de la pression carotidienne. Latence 2 min. 45 sec. (obs. 5)



Tracé 2.

Lapin 2650 gr. — Injection de 5 cmc. d'Eau de Challes en 20 secondes.
Tracé de la pression carotidienne. La fin de l'injection précède exactement les grandes oscillations
de la pression marquées sur le tracé. (Obs. 3).

ment de H'S est nul, la pression reste le plus souvent normale et régulière. Cette période peut atteindre jusqu'à 3 minutes, dans les cas mortels (obs. 11). Elle a été en moyenne de 1 minute et demie à 2 minutes dans nos expériences. Elle peut faire défaut, mais rarement; nous l'avons vu manquer trois fois seulement sur 11 cas où nous l'avons particulièrement observée. Nous avons été frappés par le fait que, dans deux des cas où elle a manqué (Tab. III, obs. 2 et 6), l'injection avait été poussée rapidement, bien qu'avec des doses très différentes; ce qui nous inclinait à penser que la durée du temps de latence dépendrait peut-être davantage de la vitesse d'injection que de la dose. Mais l'observation 10 s'inscrit en faux contre cette hypothèse. Aussi nous est-il impossible, pour le moment, de préciser quels sont les facteurs dont peut dépendre la durée de cette période latente.

2° *Eau de Challes*. — Les injections intraveineuses d'Eau de Challes, à une dose, et surtout à une vitesse, devant entraîner la mort, donnent naissance à une série de phénomènes qui, dans leur ensemble, rappellent de très près les accidents obtenus avec le soufre colloïdal; les deux tableaux sont sensiblement superposables.

Comme dans le cas du soufre colloïdal, on voit se produire, au même moment, des *troubles respiratoires* intenses, des *convulsions* généralisées cloniques et toniques, et une baisse rapide et profonde de la *pression artérielle* (*Tracé II*).

TABLEAU III. — *Temps de latence : Soufre Colloïdal*

Observations	Dose par kilogr.	Vitesse d'injection	Latence	Résultats
3	0,025 milligr.	1 minute 5 secondes	1 minute 35 secondes	Mort
2	0,023 milligr.	35 secondes	<i>Nulle</i>	Mort
4	0,022 milligr.	1 minute 4 secondes	1 minute 55 secondes	Mort
5	0,018 milligr.	1 minute 15 secondes	2 minutes 45 secondes	Mort
6	0,012 milligr.	48 seconde;	<i>Nulle</i>	Mort
7 {	0,012 milligr.	50 secondes	1 minute 40 secondes	Mort
9	0,011 milligr.	1 minute 25 secondes	1 minute 18 secondes	Mort
10	0,010 milligr.	2 minutes	<i>Nulle</i>	Mort
11 {	0,010 milligr.	1 minute 10 secondes	3 minutes	Mort
12 {	0,099 milligr.	1 minute 45 secondes	15 secondes	Mort
7	0,096 milligr.	4 minute	1 minute 20 secondes	Mort
29	0,010 milligr.	3 minutes	3 minutes 30 secondes	Accidents non mortels
8	0,009 milligr.	1 minute 7 secondes	1 minute 53 secondes	Accidents non mortels
7	0,007 milligr.	1 minute 8 secondes	2 minutes 52 secondes	Accidents non mortels
20	0,0065 milligr.	15 secondes	4 minutes 15 secondes	Accidents non mortels

Puis la respiration s'arrête, aors que les battements du cœur subsistent quelques minutes.

Les troubles respiratoires apparaissent toujours dans ce cas, quelques instants avant l'explosion brutale des phénomènes toxiques, mais augmentent d'intensité à ce moment.

Il se produit un *dégagement massif de H²S* pendant toute la durée des accidents, jusqu'à l'arrêt des mouvements respiratoires.

Il faut remarquer cependant que, dans le cas de l'Eau de Challes, *il ne s'écoule pas de temps de latence* entre la fin de l'injection et le début des accidents. Quelques fois même ceux-ci apparaissent pendant l'injection.

On observe également quelques différences de détails avec le soufre colloïdal, dans le dégagement de H²S et dans les modifications du rythme respiratoire. Nous les préciserons un peu plus loin.

b) *Doses non toxiques.*

Nous avons eu l'occasion de faire à des lapins de nombreuses injections de soufre colloïdal ou d'Eau de Challes à des doses non toxiques, soit dans le but précis d'en observer les effets, soit au cours de traitements chroniques auxquels nous avons soumis quelques lapins.

1° *Soufre colloïdal.* — Nous avons employé pour le soufre colloïdal des doses variant de 0,006 milligr. à 0,009 milligr. par kilog à une vitesse d'injection moyen-

ne, et nous avons vu plusieurs fois se dérouler des accidents rappelant de très près ceux provoqués par les doses mortelles. Mais alors, l'apparition des accidents est assez *inconstante* : elle est de règle, en général, avec des doses de 0,007 à 0,009 milligr. ; elle est très irrégulière avec la dose de 0,006 milligr.

Le phénomène *le plus constant* est le dégagement de H₂S par les voies respiratoires, qui s'accompagne toujours de modifications plus ou moins importantes de la respiration [ralentissement du rythme et augmentation de l'amplitude, suivis d'une dyspnée transitoire]. Quelquefois l'animal présente en même temps que ce dégagement, des mouvements convulsifs généralisés, de peu de durée.

D'autres fois enfin, nous avons vu apparaître de véritables accidents : quelques minutes après l'injection, l'animal présentait une grande crise convulsive, puis il restait étendu à terre, raidi, la tête renversée en opisthotonos, les yeux exorbités. Après une pause respiratoire de quelques secondes, pendant laquelle l'animal était en état de mort apparente, complètement inexcitable, on voyait survenir de grands mouvements respiratoires profonds et rapides, puis la respiration réapparaissait et l'animal revenait peu à peu à la vie.

Dans les cas où nous avons pu enregistrer la pression carotidienne, nous avons constaté qu'il se produit au cours de ces accidents, une chute profonde et rapide de la tension artérielle, qui remonte ensuite

progressivement pour revenir à la normale après quelques minutes.



Tracé 3 — Réascension progressive de la pression carotidienne après une injection d'Eau de Challes suivie d'accidents non mortels. (Obs. 1).

Ici encore la vitesse de l'injection est un facteur important dans le développement des manifestations toxiques : une dose de 0,006 injectée lentement ou à une vitesse moyenne, est le plus souvent tout à fait inoffensive, alors qu'elle donne presque toujours lieu à des accidents ébauchés si elle est poussée rapidement.

Remarquons enfin que ces accidents surviennent, comme avec des doses mortelles, après un certain *temps de latence* qui, dans ce cas, semble plus long. Il oscille généralement entre 2 et 3 minutes (v. Tab. III). Avec la dose de 0,006 milligr., la période latente a été, dans 3 cas où nous l'avons observée, toujours égale à 4 minutes au moins.

2° *Eau de Challes*. — A une dose et à une vitesse ne devant pas entraîner la mort, l'Eau de Challes donne naissance, comme le soufre colloïdal, à des accidents plus ou moins importants.

LE DÉGAGEMENT DE H^2S EST ICI CONSTANT et s'accompagne toujours de modifications respiratoires beaucoup plus appréciables que dans le cas du soufre colloïdal.

Ces manifestations sont le plus souvent les seules observées.

Avec une même dose, mais en augmentant la vitesse de l'injection, on peut voir survenir des accidents plus graves : une simple agitation de l'animal, s'accompagnant d'une légère baisse de pression, dans certains cas; des convulsions avec chute profonde de la pression et arrêt passager de la respiration dans d'autres cas.

Comme les accidents mortels, ces phénomènes se développent sans que l'on observe une période de latence.

§ 2. — Dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires

La présence de l'hydrogène sulfuré dans l'air expiré avait été constatée pour la première fois par Cl. Bernard, après injection d'acide sulfhydrique dans le rectum, chez le chien.

Les expériences de Le Juge de Segrais ont démontré l'élimination de H^2S par la respiration après ingestion d'eau minérale sulfureuse.

Sabbatani constate cette élimination après injection intraveineuse de soufre colloïdal. Il signale pendant

l'injection une odeur caractéristique de l'air expiré et le noircissement d'un papier à l'acétate de plomb placé devant les narines de l'animal.

Nous avons étudié ce dégagement de H^2S pendant la plupart de nos expériences.

En opérant avec des *doses toxiques de soufre colloïdal*, nous avons constaté un dégagement d' H^2S par les poumons dès la fin de l'injection, plus souvent même pendant celle-ci. Il s'agit ici d'un dégagement léger, ne s'accompagnant d'aucun autre symptôme important, décelable quelquefois au papier réactif, d'autres fois seulement par l'odeur. Au bout de quelques secondes, l'air expiré ne contient plus de gaz sulfhydrique, et il en est ainsi pendant toute la période de latence.

Mais, brusquement, au moment même de l'explosion des accidents toxiques, le papier réactif maintenu devant les narines de l'animal est intensément bruni. Il se produit donc un deuxième dégagement, massif d'emblée, et *exactement contemporain* des manifestations tensionnelles, nerveuses et respiratoires qui aboutissent rapidement à la mort de l'animal. Ce dégagement dure jusqu'à l'arrêt de la respiration, et on peut le déceler encore pendant les quelques inspirations supplémentaires qui se produisent avant la mort.

Nous avons constaté un mode tout à fait identique de dégagement de H^2S en injectant, non plus dans une veine, mais dans la carotide, une dose mortelle de soufre (obs. 13).

Avec des doses *non toxiques*, les résultats sont un peu différents. Le dégagement de H^2S n'est pas alors d'une constance absolue. Il apparaît très irrégulière-

ment avec une dose de 0,006 milligr., et il peut manquer même avec une dose de 0,008 milligr.

En règle générale, il n'y a, dans ce cas, *qu'un seul dégagement* survenant après une période de latence de 2 ou 3 minutes et plus. Il est exceptionnel qu'il apparaisse sans aucun autre symptôme concomitant; il s'accompagne presque toujours de *troubles respiratoires* et de manifestations toxiques dont la gravité varie avec la dose injectée.

L'eau de Challes se comporte autrement que le soufre colloïdal, en ce qui concerne le dégagement d'H²S.

Même avec des *doses minimales*, on voit apparaître de l'hydrogène sulfuré dans l'air expiré. C'est ainsi qu'une injection de 1 cmc. en 10 secondés est *toujours* suivie d'un noircissement net du papier réactif. D'autre part, quelle que soit la dose, le dégagement se fait *en une seule fois* : il apparaît rapidement, dès le début de l'injection, il se continue pendant celle-ci, en augmentant d'intensité, et il atteint son maximum au moment où éclatent les manifestations toxiques. S'il ne survient pas d'accidents, l'air expiré cesse de contenir H²S quelques secondes après l'injection. Enfin, dans le cas de l'eau de Challes, le dégagement d'hydrogène sulfuré s'accompagne *toujours* de manifestations *notables* de la respiration.

En somme, le dégagement d'H²S consécutif aux injections intraveineuses d'eau de Challes se différencie nettement de celui que nous avons constaté avec le soufre colloïdal, en ce qu'il se produit immédiatement, en une seule fois et avec une constance absolue, quelle

que soit la dose. Nous verrons plus loin s'il nous est possible de nous expliquer ces différences.

§ 3. — **Modifications de la respiration
au cours des injections
de soufre colloïdal et d'Eau de Challes**

Nous avons été frappés, dans nos premières expériences, de l'importance et de la constance des modifications respiratoires au cours des injections de soufre colloïdal et d'Eau de Challes. C'est pourquoi nous avons essayé de les observer d'une façon plus précise.

Nous basant sur ce fait que ces troubles respiratoires peuvent apparaître avec de faibles doses, à l'exclusion d'autres phénomènes toxiques, nous nous sommes proposé d'étudier la respiration au cours d'injections non mortelles.

Avec des doses de 0,006 milligr. de *soufre colloïdal*, les modifications respiratoires sont très inconstantes ; le plus souvent elles ne sont pas appréciables.

En employant une dose de 0,008 ou 0,009 milligr., on observe généralement, en même temps qu'un faible dégagement d'hydrogène sulfuré, une légère augmentation de l'amplitude qu'accompagne un ralentissement du rythme. L'animal présente ensuite un peu de dyspnée, puis la respiration redevient peu à peu normale.

L'Eau de Challes donne lieu à des modifications respiratoires beaucoup plus importantes. En injectant 5 cmc. en une minute, on observe pendant le cours de l'injection, et en même temps qu'un dégagement de H^2S , une augmentation considérable de l'amplitude des mouvements respiratoires, qui sont alors plus profonds et plus lents. Puis la respiration devient assez brusquement superficielle et rapide, et à ce moment on ne constate plus de H^2S dans l'air expiré. Tout rentre dans l'ordre au bout de quelques minutes.

Les mêmes phénomènes apparaissent avec une dose de 1 cmc., injectée en 10 secondes.

Nous avons ainsi fait une expérience en poussant l'injection centimètre cube par centimètre cube, chacun en 10 secondes.

Toutes les fois, nous avons vu survenir les troubles caractéristiques que nous venons de décrire.

Donc, même à une dose assez minime pour n'entraîner aucun accident, l'Eau de Challes donne toujours, en même temps qu'un dégagement d'hydrogène sulfuré, des modifications évidentes de la respiration :

AUGMENTATION DE L'AMPLITUDE ET RALENTISSEMENT DU RYTHME.

§ 4. — Action sur le cœur

Au début de nos recherches, nous nous étions proposé d'étudier particulièrement l'action du soufre sur le cœur. Mais nous nous sommes laissé arrêter un peu longuement par l'intérêt que présentaient nos pre-

mières séries d'expériences. Aussi, n'apportons-nous ici que des résultats d'observations peu nombreuses, dans le but seulement de présenter une vue d'ensemble plus complète de l'action physiologique générale du soufre.

Au cours de nos premières expériences avec prise de pression artérielle, nous avons déjà constaté, après l'arrêt des mouvements respiratoires, et alors que le cœur s'inscrit seul sur le tracé, que les battements du cœur étaient notablement ralentis à ce moment.

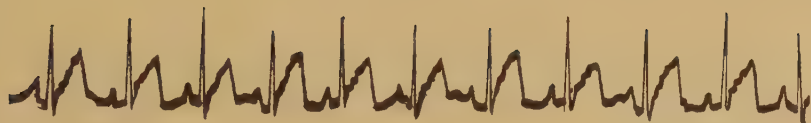
M. le Professeur Cluzet a bien voulu se charger de prendre quelques tracés électrocardiographiques au cours d'injections de soufre colloïdal, et de nous en donner l'interprétation.

Nous avons fait une première expérience avec une dose faible, qui n'a donné lieu à aucune manifestation toxique appréciable.

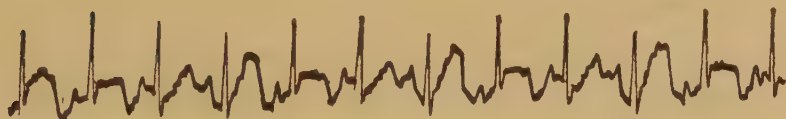
Le film, pris dès la fin de l'injection, montre une accélération légère et transitoire du cœur, ainsi que de loin en loin des complexes ventriculaires anormaux.

Deux minutes après l'injection (tracé II), les complexes anormaux sont très fréquents et alternent presque avec les complexes normaux. Cinq minutes après l'injection, le tracé est redevenu sensiblement normal.

Nous avons fait également deux expériences mortelles, avec prise de film électrocardiographique. Dans la première, le film a été pris depuis la fin de l'injections (quelques instants avant), jusqu'à une période proche de la mort et d'une façon ininterrompue, pendant que se déroulaient les accidents habituels.



Tracé 4. — Electrocardiogramme. — Tracé normal avant l'expérience.



Tracé 5. — Injection intraveineuse non mortelle de Soufre colloïdal — Electrocardiogramme pris 1 min. 20 sec. après la fin de l'injection. Complexes ventriculaires anormaux : négativité fréquente de T. (Obs. 17 bis).



Tracé 6. — Injection intraveineuse mortelle de Soufre Colloïdal — Electrocardiogramme pris avant la fin de l'injection : Bradycardie totale sans dissociation (un battement toutes les 15 sec. (Obs. 17 ter.).



Tracé 7. — Injection intraveineuse mortelle de Soufre Colloïdal — Electrocardiogramme pris un peu avant la période terminale : Dissociation auriculo-ventriculaire 2,4 (Obs 17 ter).

C'est à cette expérience que nous empruntons nos deux derniers tracés.

Le début du film, qui correspond à la fin de l'injection et à la période latente, montre une *bradycardie* considérable, puisqu'il ne se produit qu'un battement toutes les 15 secondes. Puis, la bradycardie s'atténue progressivement, pour revenir, pendant quelques instants, sensiblement à la normale. Enfin, à l'approche de la période terminale, le rythme devient de nouveau beaucoup plus lent et présente d'abord de l'augmentation de l'intervalle P. R. (bloc partiel par retard de la transmission), puis de la dissociation auriculo-ventriculaire (bloc total à 2/1, tracé n° 7).

Dans la deuxième expérience mortelle, ce qui domine au cours de tout le tracé, c'est une fibrillation continue de l'oreillette, qu'accompagnent des systoles ventriculaires rythmées à la fréquence normale d'abord, puis à une plus faible fréquence.

On est frappé d'observer à deux reprises, au cours de ce film, *l'arrêt momentané* du cœur pendant quelques secondes.

Enfin, peu avant la mort, on voit apparaître également sur le film de la dissociation auriculo-ventriculaire.

Une expérience faite avec de l'Eau de Challes, à dose non mortelle, nous a révélé l'existence d'une arythmie notable avec ralentissement du rythme, sitôt après l'injection, alors que l'animal avait présenté quelques mouvements convulsifs.

Il ne nous est pas possible d'entreprendre ici l'interprétation minutieuse et la discussion de ces résul-

tats. Nous en retenons cependant les lignes essentielles et nous remarquons l'apparition de complexes ventriculaires anormaux, avec des doses non toxiques; puis avec des doses mortelles : une *bradycardie* totale considérable, des *arrêts momentanés* du cœur et de la *dissociation auriculo-ventriculaire*, précédant toujours de peu de temps la période terminale.

Nous nous souvenons, à ce propos, que cette dernière modification du rythme est généralement sous la dépendance d'un trouble dans la transmission de l'excitation le long du faisceau de His. Mais on a été amené à admettre aussi, après des recherches systématiques, l'existence de dissociations auriculo-ventriculaires fonctionnelles, subordonnées à une excitation anormale ou à un fonctionnement défectueux du *pneumogastrique*. Nous verrons, un peu plus loin, quel parti nous pouvons tirer de ces constatations.

CHAPITRE IV

Action sur le sang

1° Après ses premières expériences sur l'hydrogène sulfuré, Cl. Bernard était arrivé à cette conclusion, que ce gaz s'élimine rapidement et complètement par les voies respiratoires. Mais, un peu plus tard, ayant injecté de l' H^2S dans le sang veineux en un point éloigné des poumons, il ne vit pas ce gaz s'éliminer par l'expiration. Il pensa que l' H^2S avait eu le temps de se transformer en sulfure, avant d'arriver aux poumons. En traitant le sang par l'acide chlorhydrique, il mit en effet en évidence ce sulfure, qui donne, en chauffant, de l'hydrogène sulfuré.

D'importantes recherches furent faites sur ce point par Peyrou, qui s'attacha à démontrer que l' H^2S n'est pas éliminé complètement par les poumons et qu'on peut le mettre en évidence dans le sang.

La plupart de ses expériences furent faites après intoxication des animaux par *inhalation*.

Pour déceler la présence d'hydrogène sulfuré, il employait l'extraction des gaz du sang par la pompe à mercure. Les gaz étaient recueillis dans une éprouvette contenant une solution d'acétate de plomb. Il obtint ainsi *une seule fois* le noircissement de la solution dans un cas où la dose inhalée avait été très forte. Mais en traitant, en même temps, le sang par de l'*acide chlorhydrique*, il eut *toutes les fois* un résultat positif. D'où il conclut que l'hydrogène sulfuré n'existe pas à l'état libre dans le sang d'un animal intoxiqué, mais qu'il y existe toujours à l'état de combinaison.

Il constata également que le sang artériel contient davantage d'H²S que le sang veineux, les animaux ayant toujours succombé après *inhalation* du gaz toxique ; ce qui prouverait qu'il s'en est fixé une partie sur les éléments anatomiques.

Peyrou ne cite que deux expériences, dans lesquelles il a recherché l'H²S dans le sang après introduction du poison dans la *circulation*. Dans les deux cas, il n'obtint aucun résultat ; mais il avait employé, une fois le simple chauffage au bain-marie, la deuxième fois la pompe à Hg, mais sans addition d'acide chlorhydrique.

En présence de l'important dégagement d'hydrogène sulfuré apparu au cours de nos expériences, aussi bien avec le soufre colloïdal qu'avec l'eau de Challes, nous nous sommes demandé si une partie de ce gaz était retenue par le sang et s'il était possible d'y constater sa présence.

Nous avons employé pour cela, soit seulement la chaleur, soit l'action combinée de la chaleur et de l'acide chlorhydrique. Nous avons essayé, dans quelques expériences, d'obtenir le dégagement de l'H²S en intercalant le sang chauffé au bain-marie dans un circuit producteur de gaz carbonique. Le circuit se terminait par un flacon contenant de l'acétate de plomb. Nous n'avons jamais obtenu de résultat avec ce procédé et nous l'avons abandonné.

Nous avons tenté de nombreuses fois de déceler la présence d'H²S dans le sang. En opérant avec du sang recueilli, soit dans la veine porte, soit dans la carotide, nous avons observé des réactions peu nettes, toujours discutables.

Par contre, en prélevant du sang dans la jugulaire, au moment des accidents, nous avons obtenu les résultats les plus probants. Par la simple action de la chaleur, il s'est produit un dégagement d'hydrogène sulfuré, mis en évidence par le brunissement d'un papier à l'acétate de plomb. En ajoutant de l'acide chlorhydrique, la réaction a été beaucoup plus intense (Obs. 23).

2° PEUT-ON CONSTATER DES ALTÉRATIONS SANGUINES DÉMONTRANT UNE ACTION SPÉCIFIQUE DE H²S SUR LE SANG ?

De grandes divergences d'opinion règnent à ce sujet.

Quand on met en présence *in vitro* du sang et de l'hydrogène sulfuré, on voit apparaître une coloration

brunâtre caractéristique (Lewin), qui paraît bien mettre en évidence une action spécifique du gaz sur l'hémoglobine.

En présence de ces modifications grossièrement apparentes, il est naturel que l'on ait soupçonné l'existence d'altérations de l'hémoglobine, et que l'on ait cherché à les mettre en évidence au moyen du spectroscope.

FUMOUBE, en effet, a constaté qu'une solution concentrée de sang, dans laquelle on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, donne un *spectre particulier*. Ce spectre est celui de l'hémoglobine oxygénée, augmenté d'une troisième bande obscure entre C et D, qui occupe à peu près le tiers moyen de cet espace C D. L'auteur signale qu'une telle solution étendue ne donnerait que les deux raies normales.

La plupart des auteurs se sont appliqués à rechercher *in vivo* les mêmes modifications.

A l'autopsie des animaux intoxiqués par H²S, Nothnagel et Rosbach signalent l'aspect veineux du sang. Rabuteau décrit un sang noir dans l'empoisonnement par ce gaz.

Peyron, au contraire, a toujours trouvé au sang un aspect normal, soit comme coloration, soit comme consistance.

Quant à l'*examen spectroscopique*, il a donné, suivant les auteurs, des résultats différents. La plupart ont pu constater *in vitro* l'image spectroscopique caractérisant l'action de H²S sur le sang.

L'un d'eux, cependant, Smirnow, n'a pu l'obtenir qu'en faisant passer, pendant une heure, un courant d'hydrogène sulfuré dans le sang.

In vivo, l'examen spectroscopique du sang aboutit à des données beaucoup plus divergentes.

Avec H^2S , LABORDE, en 1881, a reconnu la raie caractéristique de ce gaz dans le sang des animaux intoxiqués par injection dans la veine crurale.

SMIRNOW, au contraire, ne l'a jamais obtenue.

Par contre, LEWIN, qui n'a pas réussi non plus à la constater dans le sang des animaux morts, affirme qu'il est toujours possible de la faire apparaître chez les animaux vivants en employant H^2S naissant, par exemple après injection de 0,20 à 0,40 centigr. d'un sulfure alcalin sous la peau.

Dans le cas du *soufre colloïdal*, Sabbatani a signalé l'apparition de cette bande spectrale dans le sang traité par du soufre colloïdal et mis à l'étuve pendant 24 heures. *In vivo*, il l'a constaté dans le sang des animaux empoisonnés par *ingestion* de cette substance.

Il ne paraît pas y avoir eu de recherches faites après injection intraveineuse de soufre colloïdal ; nous n'en connaissons pas non plus qui aient été effectuées avec de l'eau de Challes, pas plus *in vitro* qu'*in vivo*.

Nous avons, depuis quelque temps, abordé cette étude et, après avoir constaté par nous-mêmes les difficultés de technique qu'elle comporte, il nous est aisé de comprendre que l'on soit arrivé jusqu'ici à des résultats si peu concordants.

Comme la plupart des auteurs l'ont vu avec l'hydrogène sulfuré, nous avons constaté, en mettant en contact de l'eau de Challes et du sang, que celui-ci prend immédiatement une coloration brun-rouge.

Ce changement d'aspect ne s'est pas produit avec le soufre colloïdal. Le mélange prend, dans ce cas, après quelques heures, une couleur vineuse.

Nous avons ensuite pratiqué de nombreux examens spectroscopiques avec le concours de M. le Docteur Koffmann, au laboratoire de M. le Professeur Cluzet.

Dans nos premières expériences, le sang que nous avons employé était soustrait à un lapin et additionné d'une substance anticoagulante (citrate de soude). Nous avons ensuite supprimé l'addition de cette substance en défibrinant le sang.

Dans les examens que nous avons pratiqués *immédiatement* après le mélange du sang avec le soufre colloïdal et l'eau de Challes, nous n'avons pas observé de modification du spectre.

Nous avons ensuite porté le sang à l'étuve et, dans ces conditions, alors que du *sang témoin ne donnait rien*, nous avons observé, soit après 5 heures, soit après 24 heures d'étuve, que le sang traité par le soufre colloïdal et l'eau de Challes, présentait une modification du spectre. Nous avons constaté l'existence de la raie spectrale supplémentaire, décrite par Fumouze dans le cas du sang soumis à l'action d'H²S. Cette bande supplémentaire, que nous avons vue sensiblement au milieu de l'espace C D du spectre, séparait assez nettement le jaune de l'orangé.

Elle s'est montrée plus apparente dans le cas de l'eau de Challes, mais cependant non discutable avec le soufre colloïdal. Nous avons remarqué qu'elle n'est pas visible si la solution est très diluée, et qu'elle disparaît si on laisse un moment la préparation à l'air.

Pour essayer de mettre en évidence *in vivo* cette modification spectrale, nous avons opéré sur du sang que nous soustrayions à un lapin qui venait de recevoir une injection à dose mortelle de soufre colloïdal ou d'eau de Challes. Le prélèvement était fait quelquefois dans la carotide, quelquefois dans la jugulaire, au moment de l'apparition des accidents.

En examinant le sang immédiatement après l'expérience, nous n'avons jamais rien obtenu.

Par contre, en portant à l'étuve pendant 5 heures du sang prélevé dans la jugulaire d'un lapin venant de recevoir une injection de 0,018 milligr. de soufre colloïdal par kilo, l'examen nous a montré l'existence de la modification spectrale observée *in vitro* (Obs. 29).

Le sang avait été recueilli, en partie une minute avant, en partie au moment des accidents, par ponction de la veine jugulaire. Nous avons employé des instruments et des flacons stérilisés.

Nous n'avons pas fait encore une expérience semblable avec l'eau de Challes.

Nous croyons probable qu'elle donnera — et à plus forte raison — les mêmes résultats qu'avec le soufre colloïdal.

De ces résultats, que nous aimerions confirmer ou voir confirmer encore par de nouvelles expériences, il nous paraît possible de déduire que, probablement, le soufre colloïdal et l'eau de Challes, comme l'hydrogène sulfuré, ont une action spécifique sur le sang.

Mais, du fait que nous ne l'avons jamais constatée immédiatement, pas plus *in vitro* qu'*in vivo*, nous croyons pouvoir émettre l'hypothèse que cette action s'effectue lentement et non pas d'une façon brutale, comme celle de l'oxyde de carbone, par exemple.

CHAPITRE V

Lésions anatomiques

L'autopsie des animaux morts à la suite d'injections toxiques de soufre colloïdal ou d'eau de Challes, nous a toujours montré les mêmes lésions *macroscopiques*. Le cœur est arrêté en systole ; le ventricule et l'oreillette droits sont fortement dilatés. Le foie est toujours très congestionné, d'une teinte brun livide. Mais ce sont les *poumons* qui présentent les lésions les plus importantes : *congestion intense et suffusions hémorragiques diffuses*. A la coupe, il s'écoule toujours un liquide plus ou moins spumeux, et l'on retrouve à l'intérieur de l'organe les taches hémorragiques constatées à la surface.

Ces lésions paraissent, dans l'ensemble, plus accentuées avec le soufre colloïdal qu'avec l'eau de Challes.

L'examen microscopique, dans lequel nous a aidé M. le Docteur Bernheim, nous a révélé surtout des lésions hémorragiques.

Poumon de lapin ayant reçu 17 injections intra-veineuses de 5 cmc. d'Eau de Challes. Congestion vasculaire très marquée avec infiltration hémorragique.

Poumon de lapin ayant reçu 18 injections intra-veineuses de 4 cmc. 5 de soufre colloïdal. Congestion intense avec capillaires très dilatés dans les parois alvéolaires ; celles-ci sont élargies et sont, par endroits, dissociées par des hémorragies en nappe qui inondent la cavité alvéolaire.

PLANCHE I



Fig. 1



Fig. 2

Au niveau des *poumons*, aussi bien chez les animaux morts à la suite d'une injection unique à dose mortelle, que chez ceux sacrifiés après traitement chronique, on constate une *vaso-dilatation intense*, avec de nombreuses *zones hémorragiques* disséminées dans le tissu pulmonaire.

Chez les animaux ayant succombé à une intoxication aiguë, et particulièrement dans le cas de l'eau de Challes, on constate la présence, dans les alvéoles, d'une exsudation qui confirme les lésions d'œdème remarquées à l'autopsie.

Certaines coupes, provenant de lapins traités chroniquement, montrent, dans différents champs, les parois des alvéoles notablement élargies, avec des vaisseaux très dilatés et des éléments cellulaires nombreux, et surtout une énorme *infiltration hémorragique* pénétrant entre les parois alvéolaires, les dissociant et donnant au tissu pulmonaire l'aspect compact que montre la figure II.

L'examen de la trachée et des grosses bronches ne révèle rien d'anormal, pas plus macroscopiquement que microscopiquement.

2° Enfin, chez des animaux traités par injections répétées soit de soufre colloïdal, soit d'eau de Challes, et chez ceux-ci seulement, nous avons constaté des lésions hémorragiques dans le foie et dans le rein.

Le *foie* montre un état de *congestion* assez intense. Les trabécules hépatiques sont séparées les unes des autres par des capillaires sanguins dilatés. Par place, on aperçoit des nappes hémorragiques, composées

Foie de lapin ayant reçu 18 injections intraveineuses de 1 cmc. 5 de soufre colloïdal. Veine sus-hépatique dilatée; les capillaires, gorgés de globules rouges, sont très augmentés de volume; ils refoulent et aplatisent les cellules hépatiques.

Foie de lapin ayant reçu 17 injections intraveineuses de 5 cmc. d'Eau de Challes. Les modifications anatomiques ressemblent à celles décrites ci-dessus; même vaso-dilatation accentuée de tout le réseau capillaire, aussi bien autour des veines sus-hépatiques que vers les espaces portes.

PLANCHE II

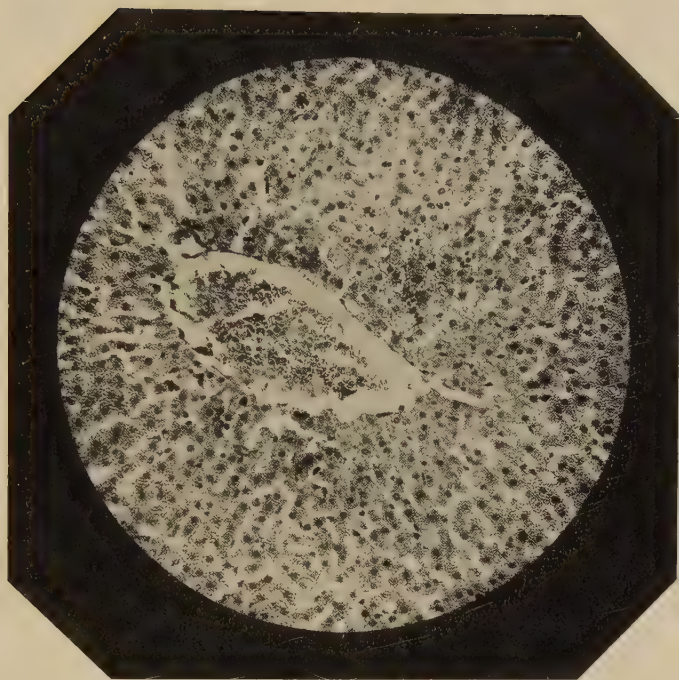


Fig. 1

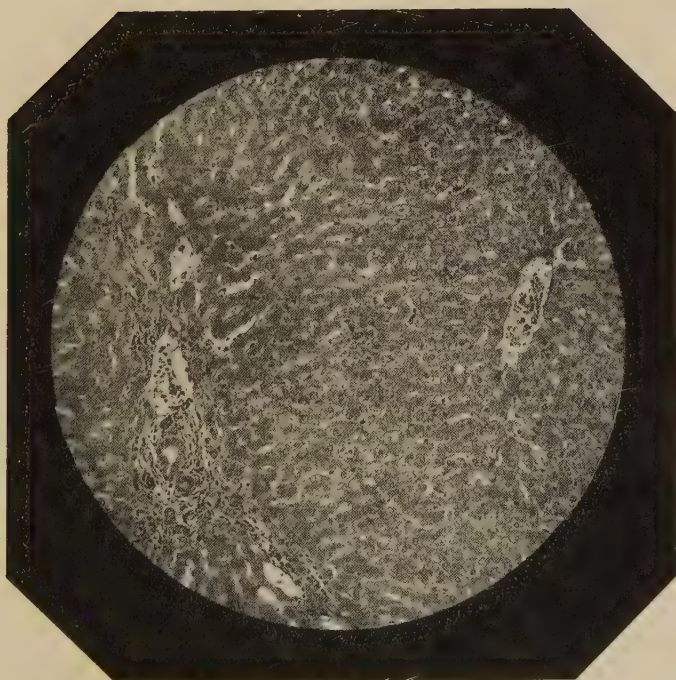


Fig. 2

d'une série de globules rouges, résultat de la rupture d'un certain nombre de capillaires dilatés. Ces lésions se rencontrent non seulement au sein du parenchyme, mais aussi au niveau des espaces portes, dont elles tendent à dissocier le contenu.

Dans le *rein*, nous avons retrouvé ces mêmes lésions hémorragiques, un peu plus discrètes peut-être, que dans le foie. Elles siègent surtout dans la substance corticale. Nous y avons trouvé des glomérules où le paquet vasculaire paraissait congestionné, remplissant entièrement la capsule. Dans certains d'entre eux, les capillaires sont rompus, produisant une petite nappe hémorragique. Nous avons constaté également de petites traînées hémorragiques dissociant le stroma et refoulant les tubes. Par ailleurs, entre les tubes excréteurs, les vaisseaux sont aussi dilatés.

L'examen des capsules surrénales a toujours été négatif.

Heffter avait déjà signalé, après injection intraveineuse de soufre précipité, l'apparition de lésions pulmonaires, que Sabbatani attribua à des embolies consécutives à l'injection du précipité de soufre.

Cette critique n'a de valeur ni pour le soufre colloïdal, ni pour l'eau de Challes.

Du reste, Laborde, en 1881, avait trouvé, à l'autopsie d'animaux intoxiqués par l'hydrogène sulfuré, des poumons congestionnés, semés d'*ecchymoses*.

En face de l'identité de ces lésions avec celles que nous avons observées, il paraît plausible d'admettre qu'elles sont, dans les deux cas, en rapport avec le dégagement d'H²S au niveau des alvéoles, et imputables à la vaso-dilatation qui en résulte.

Rein de lapin traité par des injections répétées de soufre colloïdal (18 inj. intraveineuses de 1 cmc. 5). Congestion vasculaire très marquée. Dans la préparation : un grand vaisseau très dilaté; des glomérules fortement congestionnés.

Rein de lapin traité par des injections répétées d'Eau de Challes (16 injections intraveineuses de 5 cmc.). Comme dans la préparation ci-dessus, vasodilatation avec congestion glomérulaires; quelques glomérules plus ou moins dissociés par de petites hémorragies.

N. B. — Toutes ces préparations ont été fixées au formol salé et colorées à l'hématéine-éosine.

PLANCHE III



Fig. 1



Fig. 2

CHAPITRE VI

Considérations sur le mécanisme de l'empoisonnement par le Soufre colloïdal et l'Eau de Challes

1° L'HYDROGÈNE SULFURÉ EST-IL L'AGENT DE L'INTOXICATION ?

Dès le début de l'étude physiologique du soufre, il semble que l'on ait cherché à expliquer l'action de cet élément sur l'organisme par sa transformation en hydrogène sulfuré.

Nous avons vu que Barbier avait remarqué une odeur de gaz sulfhydrique dans les humeurs d'animaux traités avec du soufre, et que Regensbürger avait pensé à la formation d' H^2S dans l'intestin, aux dépens du soufre injecté.

En ce qui concerne le soufre colloïdal, Sabbatani a repris cette hypothèse et a invoqué en sa faveur le DÉGAGEMENT D'HYDROGÈNE SULFURÉ auquel donne naissance le soufre colloïdal introduit dans l'organisme,

et l'ANALOGIE DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE du soufre colloïdal et de l'hydrogène sulfuré.

L'auteur rappelle à ce propos que les phénomènes observés par Cl. Bernard, après injection d' H^2S , dans la jugulaire : excitation, exagération des réflexes, convulsions générales, ralentissement des mouvements du cœur, puis paralysie et mort par arrêt de la respiration, alors que le cœur continue à battre, sont comparables aux accidents consécutifs à l'intoxication par le soufre colloïdal.

La variation considérable de la toxicité avec la vitesse d'apparition dans la circulation (constatable avec le soufre colloïdal comme avec l'hydrogène sulfuré), la concordance des doses mortelles, l'odeur sulfhydrique dégagée par les organes des animaux intoxiqués avec du soufre, sont autant d'arguments apportés par cet auteur en faveur d'un agent toxique unique dans les deux cas : l'hydrogène sulfuré.

Sabbatani a également émis l'hypothèse que la période latente observée avant l'apparition des accidents dans le cas d'injection de soufre colloïdal doit représenter le temps nécessaire à la transformation du soufre en H^2S .

Il fait remarquer enfin que le soufre colloïdal se comporte comme toutes les substances qui se décomposent facilement en donnant de l'hydrogène sulfuré, et en particulier comme le sulfocarbonate sodique, étudié par l'auteur, et le sulfo-antimonié de soude, étudié par Lewin. L'étude pharmacodynamique de ces corps a montré qu'ils engendrent un ensemble de phénomènes toxiques comparables à ceux observés avec le soufre colloïdal.

Nous avons été frappés également, dès le début de nos expériences, de la place importante que paraissait tenir le développement de l'hydrogène sulfuré dans l'intoxication par le soufre : la forte odeur d'acide sulfhydrique constatée à l'autopsie des animaux intoxiqués, la constatation de ce gaz dans le sang et dans l'air expiré, nous en étaient des preuves.

La CORRÉLATION QUI UNIT DANS LE TEMPS CE DÉGAGEMENT A L'APPARITION DES ACCIDENTS TOXIQUES, corrélation sur laquelle nous avons insisté précédemment, nous semble être encore un argument en faveur du rôle de H^2S dans la genèse des accidents.

De même, les lésions pulmonaires que nous avons décrites peuvent se rapprocher de celles observées et rapportées par Laborde, dans l'intoxication expérimentale par H^2S .

Enfin, de l'expérimentation comparée du soufre colloïdal et de l'eau de Chales, que nous avons pratiquée, il se dégage un parallélisme frappant dans le tableau général des accidents obtenus dans les deux cas, et les différences que nous avons observées dans le détail nous sont une preuve de plus de l'action essentielle de H^2S dans le développement des accidents toxiques constatés. C'est vraisemblablement à l'état chimique différent sous lequel se trouve l'élément soufre dans le soufre colloïdal et dans l'eau de Challes, que sont dues certaines modalités différentes de leur action pharmacodynamique.

Nous nous souvenons, en effet, qu'avec l'eau de Challes — même à faibles doses — on voit apparaître rapidement des modifications respiratoires et un dé-

gagement d'hydrogène sulfuré. Dans le cas de doses mortelles, ces manifestations — et en particulier le dégagement d'H²S — augmentent progressivement pendant l'injection, jusqu'à l'éclosion des accidents, qui se produit *sans période latente*.

Ces différences s'expliquent facilement, si l'on réfléchit que l'eau de Challes dégage continuellement de l'hydrogène sulfuré, et que, introduire cette eau minérale dans la circulation, c'est y faire pénétrer H²S à l'état naissant.

2° OÙ ET COMMENT SE FAIT LA TRANSFORMATION DU SOUFRE EN H²S ?

C'est une question que se sont posée, dès le début, les expérimentateurs qui avaient constaté l'existence de ce phénomène.

Regensbürger admettait que cette transformation se fait dans l'intestin, au contact des matières albuminoïdes en décomposition.

Un peu plus tard, De Rey Pailhade, broyant du soufre avec des parcelles des différents tissus, observa qu'il se produit *toujours* — bien qu'en quantité inégale — de l'hydrogène sulfuré.

Il trouva que les tissus qui produisent le plus d'H²S sont aussi ceux qui consomment le plus d'oxygène ; il constata un faible dégagement de gaz sulfhydrique avec le sang et le poumon, alors que le cerveau et le

muscle en produisaient beaucoup plus. Cet auteur conclut de ces recherches que les tissus contiennent une matière vivante hydrogénante, le *Philothion*, capable d'hydrogéner le soufre, même à froid.

D'après Rubner et Balistreri, la capacité de former de l'hydrogène sulfuré serait une propriété des bactéries.

En 1904, Heffter avait constaté *in vitro* la transformation rapide du soufre en H^2S au contact de la muqueuse intestinale ; il généralisa ce résultat, et émit l'hypothèse que cette transformation était due à une *substance albuminoïde* facilement oxydable, non altérable par l'ébullition, et qui se trouve dans le sang et dans différents tissus.

Dans le but de préciser en quelle partie de l'organisme se formait l'hydrogène sulfuré, Sabbatani reprit ces expériences avec du soufre colloïdal, qu'il mettait en contact avec des fragments de tissus. Il recherchait la présence de l'acide sulfhydrique, soit immédiatement, soit après quelques heures d'étuve. Cet auteur a obtenu ainsi une réaction avec tous les organes ; mais c'est avec le *poumon*, le *foie* et le *cerveau* qu'il a observé le dégagement le plus intense. Le sang lui a toujours donné un très faible dégagement, et nous avons fait la même constatation ; mais Sabbatani explique ce fait en disant qu' H^2S est fixé sur l'hémoglobine, au fur et à mesure de sa formation.

Mais alors, si l'hydrogène sulfuré formé est fixé par le sang, comment comprendre qu'il s'en dégage une si grande quantité par les poumons, après introduc-

tion de soufre colloïdal dans la circulation ? Il faudrait admettre, pour expliquer cette discordance, que, étant donné la formation massive d'H²S, qui se produit alors dans le sang, l'hémoglobine ne peut en fixer qu'une partie. Cette hypothèse semblerait coïncider assez bien avec l'inconstance du dégagement sulfhydrique que nous avons observée, en employant de faibles doses de soufre colloïdal.

En somme, si les expériences sont concluantes en ce qui concerne la formation d'hydrogène sulfuré au dépens du soufre en général — et du soufre colloïdal en particulier — aucune n'apporte une donnée certaine sur le lieu exact de cette transformation.

Nous avons constaté cependant, au cours des accidents toxiques, une importante quantité d'H²S dans la veine jugulaire. Pouvons-nous penser, d'après cela, que cet hydrogène sulfuré ne se forme pas au niveau du poumon ? Nous le croyons. Mais nous n'en sommes pas moins obligés encore de nous poser, en terminant, la question que nous avons inscrite en tête de ce chapitre.

3° MODE D'ACTION DE L'HYDROGÈNE SULFURÉ

Étant admis que le soufre colloïdal et l'eau de Challes agissent par l'hydrogène sulfuré qu'ils dégagent, comment faut-il interpréter l'action nocive de ce gaz sur l'organisme ?

Deux théories s'opposent sur ce sujet :

A. Pour certains auteurs (Rabuteau, Lewin), l'acide sulfhydrique serait un poison du sang. Par suite d'une action spécifique qu'exercerait ce gaz sur l'hémoglobine, les globules rouges deviendraient impropres à l'hématose et la mort surviendrait par manque d'oxygène. Ces auteurs citent, à l'appui de cette théorie, la coloration noire du sang qu'ils auraient observée dans des cas d'intoxication par l'hydrogène sulfuré, et la combinaison de ce gaz avec la matière colorante du sang, constatable à l'examen spectroscopique.

B. D'autres auteurs (Laborde, Peyrou) admettent la *fixation* d'H²S sur les centres nerveux, qui serait manifestement prouvée par des constatations histologiques.

Laborde, en effet, après injection d'hydrogène sulfuré dans la jugulaire, aurait trouvé un *état congestif du bulbe*, prédominant au niveau du centre respiratoire.

Cet auteur a observé également l'apparition plus rapide des accidents après injection *intracarotidienne* qu'après injection intraveineuse.

Nous avons essayé de nous faire une opinion sur ce sujet, soit en étudiant les arguments apportés par les auteurs, soit en essayant d'interpréter les phénomènes que nous avons observés.

Au début de nos recherches, nous avons été impressionnés par les importantes suffusions hémorragiques sous-pleurales, constatées à l'autopsie des animaux

intoxiqués, et nous avons pensé à la possibilité de la mort par asphyxie. Cependant ces lésions peuvent se rencontrer non seulement dans l'asphyxie, mais dans toutes les conditions qui prédisposent à l'hémorragie.

D'autre part, les arguments qu'invoque Peyrou contre l'action nocive de l'hydrogène sulfuré sur le sang paraissent en partie admissibles. Cet auteur a constaté que la respiration simultanée d'une grande quantité d'oxygène n'empêche pas l'intoxication par H^2S , et que le sang des animaux ayant succombé à cette intoxication renferme une quantité normale d'oxygène.

Reste la théorie nerveuse.

Les quelques expériences que nous avons faites à ce sujet ne nous ont apporté aucun argument.

Nous avons pratiqué à un lapin une injection de soufre colloïdal dans le bout céphalique de la carotide, et nous n'avons pas constaté de différence notable dans le tableau des accidents. Le temps de latence, en particulier, a eu une durée moyenne (1 min. 50, Obs. 13). Ceci ne nous paraissait pas, au premier abord, coïncider avec les constatations de Laborde.

De même, la section des pneumogastriques, que nous avons faite à plusieurs reprises, n'a pas modifié sensiblement les manifestations toxiques.

Mais nous avons fait nous-mêmes la critique de ces expériences. Si nous admettons qu'un certain temps est nécessaire au soufre colloïdal pour se transformer en hydrogène sulfuré, il n'est pas étonnant que nous

ayons constaté une période de latence dans le cas d'injection intracarotidienne, comme dans le cas d'injection intraveineuse. D'autre part, le pneumogastrique se divise en plusieurs branches, chez le lapin, et il faudrait reprendre ces expériences en sectionnant les nerfs au-dessus de leur point de division.

Au contraire, LES ACCIDENTS RESPIRATOIRES, TENSIONNELS ET NERVEUX que nous avons observés au cours de nos expériences, et surtout leur *apparition brutale et simultanée*, nous semblent plaider en faveur d'une action élective du poison sur le bulbe.

Les accidents cardiaques provoqués par des injections de soufre colloïdal ou d'eau de Challes, et en particulier la *bradycardie*, apportent encore un argument de probabilité à cette hypothèse.

Enfin, après avoir constaté la lenteur avec laquelle semble se produire l'action de l'hydrogène sulfuré sur le sang, il nous paraît difficile de faire intervenir cette action dans le cas d'intoxication aiguë, se terminant par la mort en quelques minutes.

De cette discussion, il semble ressortir que la théorie bulbaire est celle qui se fonde sur le plus de données expérimentales ; mais nous constatons que de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour lui faire perdre tout à fait son caractère hypothétique.

En terminant cette contribution à l'étude de l'action physiologique du soufre, nous voudrions essayer d'en résumer les traits essentiels.

Malheureusement, l'étude de cette question si complexe est presque à son début et de nombreuses recherches seront nécessaires par la suite pour résoudre certains points encore bien obscurs.

Cependant, dès maintenant, et tout en tenant compte de la différence qu'il y a entre l'expérimentation et une application médicamenteuse, nous pouvons affirmer que le soufre, soit à l'état de soufre colloïdal, soit à l'état d'eau de Challes, exerce sur l'appareil respiratoire une *action congestive* intense, qui permet de s'expliquer les succès et les méfaits qu'il a donné jusqu'ici en thérapeutique.

Les lésions anatomiques que nous avons constatées semblent venir à l'appui de l'ancienne théorie de l'action substitutive du soufre.

La plupart des auteurs admettaient, en effet, au siècle dernier (1), que le soufre agit par une excitation locale paraissant être la condition *sine qua non* de la curation, que l'on interprétait, soit comme une substitution, soit comme une modification simple.

D'autre part, nous retenons également l'influence congestive qu'exerce sur des organes autres que le

(1) Voir le Traité de Thérapeutique de SOULIER, p. 272

poumon (foie rein), un traitement intensif par le *soufre*, aussi bien sous forme de soufre colloïdal que sous forme d'eau de Challes.

Nous avons constaté aussi, *in vitro* et *in vivo*, la réalité de l'action du soufre sur le sang. Mais, de quelle nature est la combinaison formée et quelles modifications entraîne-t-elle dans la masse sanguine et dans l'organisme ? Ce sont là autant de questions qui restent encore à préciser.

Enfin, nous sommes portés à croire par quelques-unes de nos constatations, que le soufre agit, au moins en partie, par l'intermédiaire d'une action bulbaire, influençant ainsi vraisemblablement, par le mécanisme de la respiration, les échanges gazeux qui se passent au niveau des poumons.

Etant donné ces quelques notions expérimentales nouvelles et connaissant, d'autre part, l'important rôle trophique du soufre dans l'organisme, et son action antiseptique, il est facile de comprendre que cet élément ait été appliqué jusqu'ici, bien que d'une façon seulement empirique, dans des affections si variées.

Il est permis d'espérer aussi qu'il deviendra, entre les mains de praticiens de plus en plus éclairés sur son action physiologique, un médicament de premier ordre dont les applications thérapeutiques se préciseront de plus en plus.

CONCLUSIONS

I. — En injections intraveineuses chez le lapin, le soufre colloïdal détermine la mort à la dose de 10 milligrammes par kilogramme.

Cette toxicité augmente avec la vitesse d'injection.

Il en est de même, à ce dernier point de vue, de l'eau de Challes.

II. — Le soufre colloïdal et l'eau de Challes engendrent des accidents toxiques très comparables, constitués par un ensemble de manifestations *respiratoires* (ralentissement du rythme, augmentation de l'amplitude), *tensionnelle* (abaissement de la pression) et *nerveuses* (convulsions).

III. — Les accidents engendrés par le soufre colloïdal ne surviennent, en général, qu'après un certain temps de latence qui n'existe pas pour l'eau de Challes.

IV. — Le soufre colloïdal et l'eau de Challes donnent naissance à un dégagement important d'acide sulfhydrique par les voies respiratoires.

Avec le soufre colloïdal, ce dégagement est double :
Léger et transitoire au cours de l'injection ;

Extrêmement abondant au moment où se déroulent les phénomènes toxiques.

Avec l'eau de Challes, il apparaît dans le cours même de l'injection et augmente progressivement jusqu'au moment où éclatent les accidents.

V. — Des doses non toxiques de soufre colloïdal et d'eau de Challes peuvent déterminer des troubles semblables aux précédents, mais plus légers et transitoires.

En ce qui concerne le soufre colloïdal, certaines doses n'entraînent aucune modification appréciable et, en particulier, dans ces cas, le dégagement de H^2S est des plus inconstants.

Au contraire, des doses très faibles d'eau de Challes s'accompagnent habituellement d'un dégagement net d' H^2S et en même temps de manifestations caractéristiques de la respiration.

VI. — Le tracé électrocardiographique fait au cours d'injections de soufre colloïdal, nous a montré, comme modifications essentielles, de la bradycardie et de la dissociation auriculo-ventriculaire, qui survient peu avant la mort.

VII. — L'autopsie des animaux intoxiqués, soit par le soufre colloïdal, soit par l'eau de Challes, montre, tant au point de vue macroscopique qu'au point de vue microscopique, des lésions importantes et prédominantes, au niveau du parenchyme pulmonaire : vaso-dilatation, congestion, hémorragies multiples.

VIII. — Chez les animaux ayant reçu des injections répétées, on rencontre au niveau du parenchyme rénal et au niveau du foie, de la vaso-dilatation et des hémorragies minimales et disséminées.

IX. — Il est possible de mettre H²S en évidence dans le sang des jugulaires, soit un peu avant, soit au cours des accidents, chez les animaux injectés avec le soufre colloïdal.

X. — L'action sur l'hémoglobine reste à préciser.

XI. — En définitive, le *soufre* introduit dans l'organisme par voie veineuse — soit sous forme de soufre colloïdal, soit sous forme d'eau de Challes — exerce une action prépondérante sur l'appareil respiratoire.

Les modifications du rythme respiratoire, le dégagement d'H²S au niveau des poumons, la vaso-dilatation du parenchyme pulmonaire pouvant aller jusqu'à la congestion hémorragique, en sont des preuves, et ces dernières constatations anatomiques fournissent au surplus une base précise à la notion de la réaction substitutive jusqu'ici hypothétiquement invoquée en faveur de l'action thérapeutique pulmonaire des sulfureux.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

A. PIC

Vu :

LE DOYEN,

JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 20 Novembre 1924

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

- BENK. — Diss. syst. exp. de pénétr. sulph. in corpus vivum. Tubingen, 1813. In *Dictionnaire de thérapeutique* de Dujardin-Beaumetz, art. *Soufre*.
- BERNARD (Cl.). — De l'élimination de H²S par les voies respiratoires. *Arch. Gén. de Médecine*, 1857, p. 129.
- BÖCKER. — Beiträge für Heilkunde. Crefeld, 1849.
- CARNOT (P.). — A propos de la communication de L. C. Maillard. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 10 juin 1911.
- DECHAMBRE. — *Dictionnaire des Sciences médicales*. Articles : Soufre et Hydrogène sulfuré.
- DEBUS (H.). — *Annales de Chimie*, 1888, p. 244.
- DELAHAYE et PIOT. — A propos de l'introduction du soufre sous la peau. *C. R. Soc. de Biologie*, 1907, p. 601.
- DUHAMEL (G.). — Une réaction biologique du soufre colloïdal. Note présentée par G. Bohn. *C. R. Soc. de Biologie*, 17 mai 1919, p. 508.
- DUHAMEL (G.), LÉPINAY (L. et E.). — Le soufre colloïdal Propriétés biologiques. *Revue de Pathologie comparée*, novembre 1912.
- FLEIG. — Le soufre en nature, insoluble, colloïdal ou à l'état naissant en injections sous-cutanées et intra-veineuses. *C. R. Soc. de Biologie*, 1907, p. 625.
- FUMOUE. — *Les spectres d'absorption du sang*, 1871.
- HEFFTER. — L'excrétion du soufre dans l'urine. *Arch. f. ges. phys.*, 1886, p. 476. — Contribution à l'étude pharmacologique du soufre. *Arch. f. exp. Path. à Pharmac.*, 1904, p. 175.

LABORDE. — De l'action physiologique et toxique des gaz dits méphitiques et en particulier du gaz hydrogène sulfuré. *Tribune Médicale*, 1881, n° 691 et suivants.

LANDOUZY. — *Traité de Crénothérapie*, 1910.

LAVERAN et MILLON. — *Annales de Chirurgie*, 1844.

LEWIN. — *Traité de Toxicologie*, 1903.

MULLER (E.) et NOWAKOWSKY. — *Ber. d. d. Chem. Ges.*, 1905, p. 37779. (*Préparation du soufre colloïdal par voie électrique.*)

MAILLARD (L.-C.). — Introduction du soufre colloïdal dans les échanges sulfurés de l'organisme. — Contribution à l'étude de la sulfoconjugaison. *Journal de physiol. et pathol. générales*, 1911, p. 809-824.

MAILLARD (L.-C.). — Distinction du soufre colloïdal et du soufre précipité. *C. R. Soc. Biologie*, 25 avril 1914, p. 624.

MAILLARD (L.-C.), et DANLOS. — A propos de l'introduction du soufre colloïdal dans l'organisme. *C. R. Soc. Biologie*, 1907, p. 732.

NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Traité de thérapeutique*, 1880.

PEYROU (J.). — De l'action toxique et physiologique de l'hydrogène sulfuré sur les animaux. *Thèse de Sciences*, Paris, 1888.

PIÉRY (M.), BONNAMOUR (S.), MILHAUD (M.) et GUIGONNET (Mlle). — Toxicité du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injections intraveineuses chez le lapin. — Du dégagement d'hydrogène sulfuré par les voies respiratoires après injections intraveineuses de soufre colloïdal et d'eau de Challes chez le lapin. — Action physiologique et pharmacodynamique du soufre colloïdal et de l'eau de Challes en injections intraveineuses chez le lapin. *C. R. Soc. de Biologie* (Société de Biologie de Lyon), 7 juillet 1924, p. 677.

RAFFO. — *Zeits. f. Chem. u. Industrie der kolloide*, 1908.

REGENBURGER. — De l'élimination du soufre dans l'urine. *Zeit für Biol.*, 1876, p. 479.

REY PAILHADE (DE). — De l'affinité des divers tissus pour le soufre. *C. R. Ac. des Sc.*, 1889.

REVILLET. — Les eaux sulfhydriquées gazeuses d'Allevard. Imprim. Bernard, Abbaye de Lerins, 1897.

SABBATANI. — Action pharmacologique du soufre colloïdal. *Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1908, p. 375.

— Sur l'action du soufre colloïdal d'après sa voie d'introduction. *Biochem. Zeits.*, 1914.

SELMi et SOBRERO. — *Ann. de Chem. et Phys.*, 1850, p. 210.

SOULIER. — *Traité de Thérapeutique*, 1891.

SMIRNOW. — *Centralblatt für d. Med., Wissens.*, 1884.

TELKÈS (Mlle). — Le soufre colloïdal et ses applications thérapeutiques. *Thèse de Paris*, 1914.

VINCENT (J.). — *Les Médications sulfurées*, 1922.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9
Introduction.	11
Historique.	15
Chapitre I ^{er} . — Matériel et conditions de nos expériences	25
Chapitre II. — Toxicité comparée du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes.	35
Chapitre III. — Action physiologique comparée du soufre colloïdal et de l'Eau de Challes en injections intraveineuses	41
Chapitre IV. — Action sur le sang.	59
Chapitre V. — Lésions anatomiques	67
Chapitre VI. — Considérations sur le mécanisme de l'empoisonnement par le soufre colloïdal et l'Eau de Challes	73
Conclusions	85
Bibliographie	89
